

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. März 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/018024 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/55,  
31/395, A61P 3/06

Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim  
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08908

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. August 2002 (09.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 40 169.8 22. August 2001 (22.08.2001) DE  
101 42 456.6 31. August 2001 (31.08.2001) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND  
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 95929 Frankfurt  
(DE).

(72) Erfinder: GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald  
42, 65719 Hofheim (DE). FRICK, Wendelin;  
Schornmühlstraße 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach  
(DE). SCHAEFER Hans-Ludwig; Steingasse  
7, 65239 Hochheim (DE). KRAMER, Werner;

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

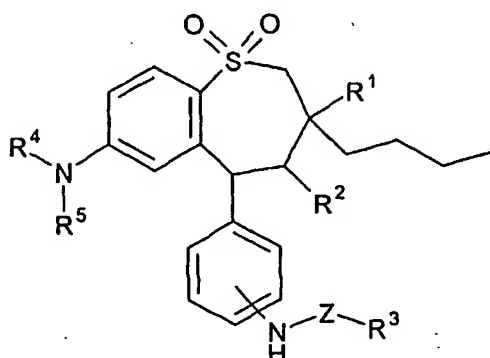
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMBINED PREPARATIONS, CONTAINING 1,4-BENZOTHIOPINE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES AND OTHER  
ACTIVE SUBSTANCES, AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRÄPARATE VON 1,4- BENZOTHIOPIN-1,1-DIOXIDDERIVATEN MIT WEITEREN  
WIRKSTOFFEN UND DEREN VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to mixtures of sub-  
stances, containing propanolamine derivatives of formula  
I, in which the radicals have the indicated meanings, their  
physiologically acceptable salts and physiologically func-  
tional derivatives as well as other active substances.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft  
Stoffgemische der Propanolaminderivate der Formel  
I, worin die Reste die angegebenen Bedeutungen  
haben, sowie derer physiologisch verträgliche Salze,  
physiologisch funktionellen Derivate mit weiteren  
Wirkstoffen.

WO 03/018024 A1

## Beschreibung

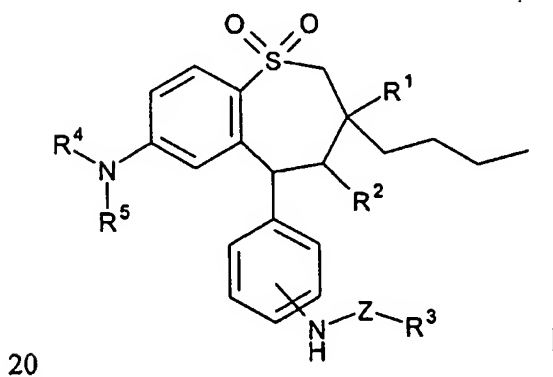
Kombinationspräparate von 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivaten mit weiteren Wirkstoffen und deren Verwendung

5

Es sind bereits 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivate sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. US 6,221,897].

- 10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Stoffgemische bzw. Kombinationspräparate von 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivaten der Formel I mit weiteren Wirkstoffen zur Verfügung zu stellen, die eine synergistische Wirkung entfalten. Insbesondere sollte die hypolipidämische Wirkung der 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivaten der Formel I in den Kombinationspräparaten durch die synergistische Wirkung mit weiteren
- 15 Wirkstoffen überproportional gesteigert werden.

Die Erfindung betrifft daher Stoffgemische der 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivaten der Formel I,



worin bedeuten

- R<sup>1</sup> Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- 25 R<sup>2</sup> H, OH, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

- $R^3$  Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der  
 Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest  
 gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-  
 5 Schutzgruppe;  
 Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest,  
 Tetraaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest, Diaminosäurerest,  
 Triaminosäurerest oder Tetraaminosäurerest gegebenenfalls ein oder  
 mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;
- $R^4$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- $R^5$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- 15  $Z$   $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-$ ,  $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-NH-$ ,  
 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-O-$ ,  $-(C=O)_n-C_1-C_{16}-Alkyl-(C=O)_m$ , eine kovalente  
 Bindung;
- $n$  0 oder 1;
- 20  $m$  0 oder 1;

sowie derer pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen  
 Derivate, mit weiteren Wirkstoffen, bevorzugt oral wirksamen hypoglykämischen  
 25 Wirkstoffen.

Bevorzugt sind Stoffgemische der Verbindungen der Formel I, in denen ein oder  
 mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

- 30  $R^1$  Ethyl, Propyl, Butyl;
- $R^2$  H, OH,  $NH_2$ ,  $NH-(C_1-C_6)-Alkyl$ ;

- $R^3$  Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;  
Aminosäurerest, Diaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest oder
- 5 Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;
- $R^4$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- 10  $R^5$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- $Z$   $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-$ ,  $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-NH-$ ,  
 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-O-$ ,  $-(C=O)_n-C_1-C_{16}-Alkyl-(C=O)_m$ , eine kovalente  
15 Bindung;
- $n$  0 oder 1;
- $m$  0 oder 1;

20 sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind Stoffgemische der folgenden Verbindung der Formel I  
worin bedeuten:

25

$R^1$  Ethyl;

$R^2$  OH;

30  $R^3$

Zuckerrest, wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;  
Diaminosäurerest wobei der Diaminosäurerest, gegebenenfalls ein oder

mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

R<sup>4</sup> Methyl;

5 R<sup>5</sup> Methyl;

Z  $-(C=O)-C_0-C_4$ -Alkyl, eine kovalente Bindung;

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

10

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches

15 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-,  
20 Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chloridsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

25

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

30

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein

Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

- 5 Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.
- 10 Die Verbindungen der Formel I können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.
- 15 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Aminozucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren. Beispielfhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Gluconsäure, Galaktonsäure, Mannonsäure, Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und Galaktarsäure.

Mit Dizucker sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen. Di-, Tri-, oder Tetrasaccharide entstehen durch acetalartige Bindung von 2 oder mehreren Zuckern. Die Bindungen können dabei in der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Form auftreten.

30 Beispielfhaft seien genannt Laktose, Maltose und Cellobiose.

Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am

Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-,  
 5 tert.-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Mit dem Begriff Aminosäuren bzw. Aminosäurereste sind z.B. die stereoisomeren Formen, d.h. D- oder L-Formen, folgender Verbindungen gemeint:

10

|                 |           |          |
|-----------------|-----------|----------|
| Alanin          | Glycin    | Prolin   |
| Cystein         | Histidin  | Glutamin |
| Asparaginsäure  | Isoleucin | Arginin  |
| Glutaminsäure   | Lysin     | Serin    |
| 15 Phenylalanin | Leucin    | Threonin |
| Tryptophan      | Methionin | Valin    |
| Tyrosin         | Asparagin |          |

20 2-Aminoadipinsäure

3-Aminoadipinsäure

beta-Alanin

2-Aminobuttersäure

4-Aminobuttersäure

25 Piperidinsäure

6-Aminocaprinsäure

2-Aminoheptansäure

2-(2-Thienyl)-glycin

Penicillamin

30 N-Ethylasparagin

Hydroxylysin

allo-Hydroxylysin

2-Aminoisobuttersäure

3-Aminoisobuttersäure

2-Aminopimelinsäure

2,4-Diaminobuttersäure

Desmosin

2,2-Diaminopimelinsäure

2,3-Diaminopropionsäure

N-Ethylglycin

3-(2-Thienyl)-alanin

Sarkosin

N-Methylisoleucin

6-N-Methyllysin

N-Methylvalin

|                  |           |
|------------------|-----------|
| 3-Hydroxyprolin  | Norvalin  |
| 4-Hydroxyprolin  | Norleucin |
| Isodesmosin      | Ornithin  |
| allo-Isoleucin   |           |
| 5 N-Methylglycin |           |

Die Kurzschreibweise der Aminosäuren erfolgte nach der allgemein üblichen Schreibweise (vgl. Schröder, Lübke, The Peptides, Band I, New York 1965, Seiten XXII-XXIII; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/1 und 2, 10 Stuttgart 1974). Die Aminosäure pGlu steht für Pyroglutamyl, Nal für 3-(2-Naphthyl)-alanin, Azagly-NH<sub>2</sub> für eine Verbindung der Formel NH<sub>2</sub>-NH-CONH<sub>2</sub> und D-Asp für die D-Form von Asparaginsäure. Peptide sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in Aminosäuren.

15 Unter Diaminosäurerest, Triamminosäurerest, Tetraamminosäurerest versteht man Peptide, die aus 2 bis 4 der oben genannten Aminosäuren aufgebaut sind.

Geeignete Schutzgruppen (siehe z.B. T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis") für Aminosäuren sind in erster Linie:

20 Arg(Tos), Arg(Mts), Arg(Mtr), Arg(PMV), Asp(OBzl), Asp(Obut), Cys(4-MeBzl), Cys(Acm), Cys(SBut), Glu(Obzl), Glu(Obut), His(Tos), His(Fmoc), His(Dnp), His(Trt), Lys(Cl-Z), Lys(Boc), Met(O), Ser(Bzl), Ser(But), Thr(Bzl), Thr(But), Trp(Mts), Trp(CHO), Tyr(Br-Z), Tyr(Bzl) oder Tyr(But) eingesetzt werden.

25 Als Aminoschutzgruppen werden bevorzugt der durch katalytische Hydrierung abspaltbare Benzyloxycarbonyl-(Z)-Rest, der durch schwache Säuren abspaltbare 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)propyl(2)oxycarbonyl (Ddz-) oder Trityl- (Trt)-Rest und der durch sekundäre Amine abspaltbare 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc)-Rest herangezogen.

30

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I) sowie von weiteren Wirkstoffen, die erforderlich sind, um mit der Kombination den gewünschten biologischen Effekt zu



erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Aminopropanol-Ions. Vorzugsweise liegen die Stoffgemische jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit den Verbindungen als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in

separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) sowie des weiteren Wirkstoffs enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder  
5 als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch  
10 gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten  
15 können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem  
20 inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß  
25 Formel (I) sowie den weiteren Wirkstoff mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

30 Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:  
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur

synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend  
5 aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S  
10 offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von  
15 Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-  
20 Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin,  
25 Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
30 Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW  
10 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US00/11833,  
PCT/US00/11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.  
15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
25 Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B.

HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
10 Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
20 Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid  
30 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit  
5 einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit  
10 einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit  
15 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

20 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-  
25 methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-  
30 Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585));

CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia.

15 Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881),

, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin, siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622. )

25

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

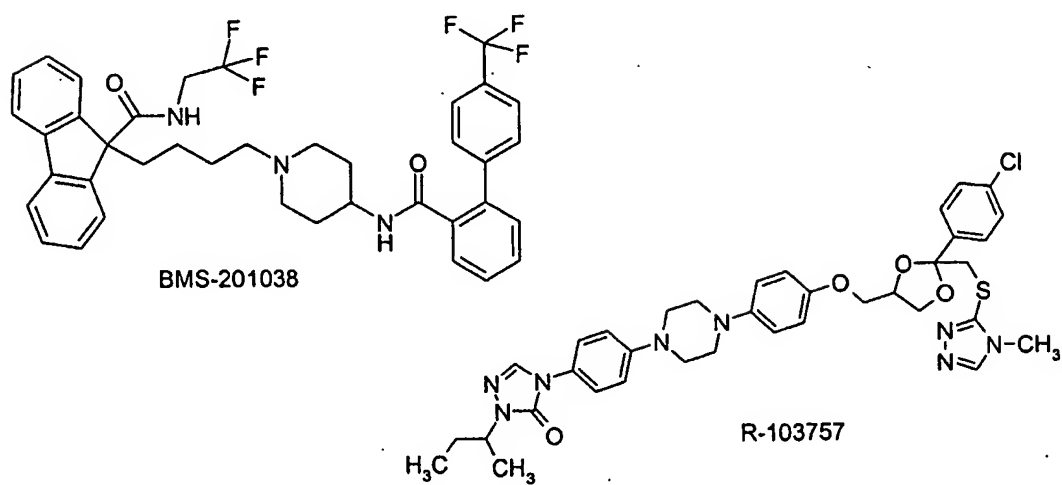
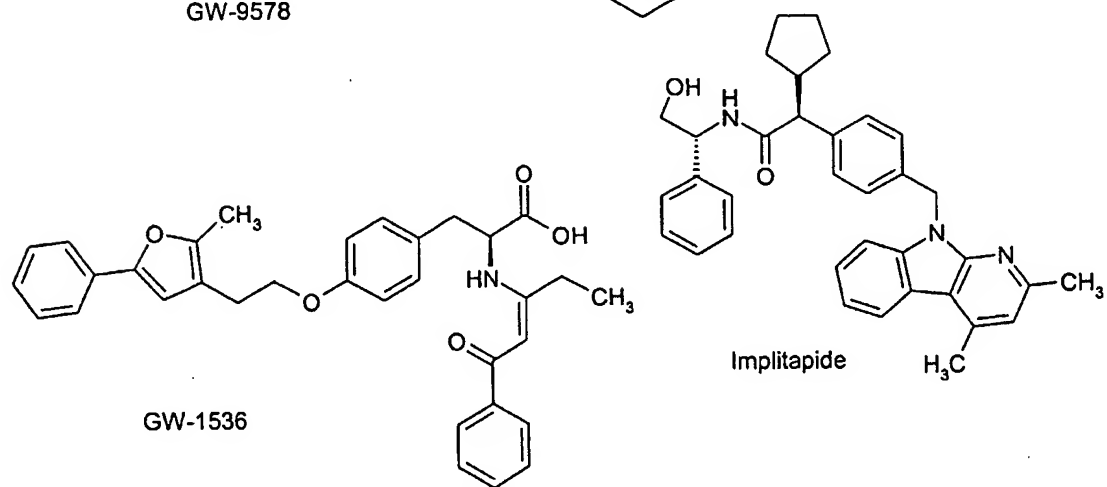
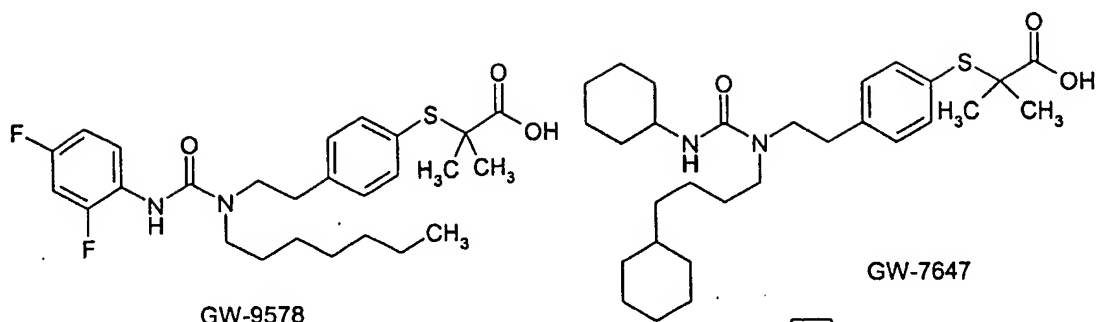
30 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

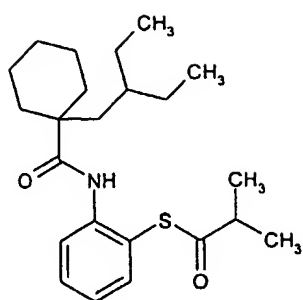
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax<sup>®</sup> (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob  
5 enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax<sup>®</sup> kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax<sup>®</sup>. Caromax<sup>®</sup> kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden. Die  
10 Kombination von Verbindungen der Formel I mit Caromax<sup>®</sup> zeichnet sich neben einer Wirkverbesserung, insbesondere in der LDL-Cholesterinsenkung, gegenüber den Einzelwirkstoffen, auch durch Ihre verbesserte Verträglichkeit aus.

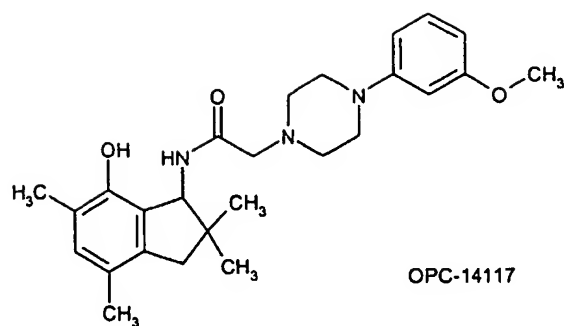


16

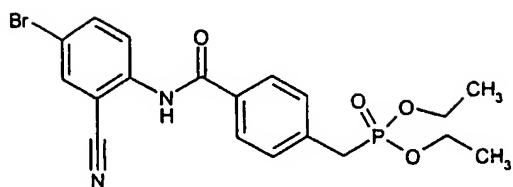




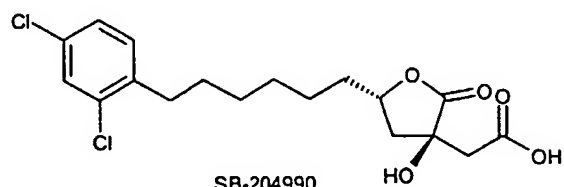
JTT-705



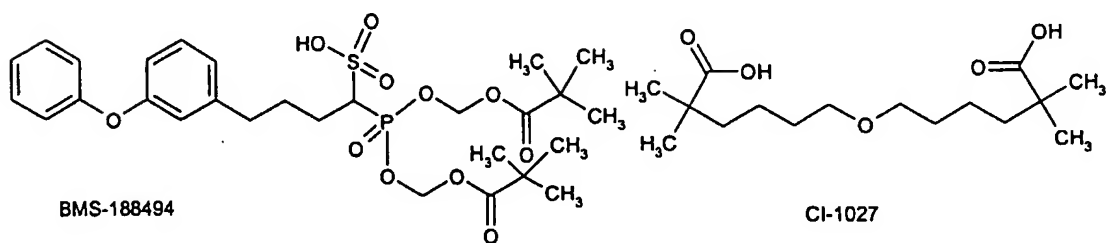
OPC-14117



NO-1886

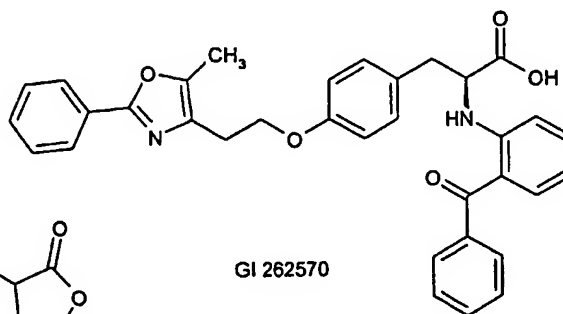


**SB-204990**

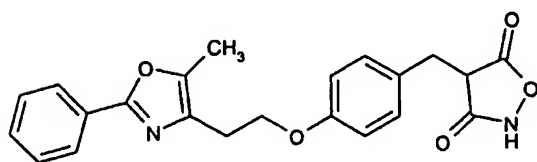


**BMS-188494**

**CI-1027**



GI 262570



**JTT-501**

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

5

Die Kombinationspräparate bzw. Stoffgemische der Verbindungen der Formel I stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, und / oder Kohlenhydratstoffwechselstörungen dar, insbesondere von Hyperlipidämie und Metabolischem Syndrom. Die Kombinationspräparate eignen sich ebenfalls zur

10 Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

Die folgenden Zubereitungen dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne diese jedoch einzuschränken.

15

#### Beispiel A

Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoffe pro Kapsel:

|                                 | pro Kapsel |
|---------------------------------|------------|
| Wirkstoffe                      | 100 mg     |
| 20 aus Kokosfett fraktioniertes |            |
| Triglycerid-Gemisch             | 400 mg     |
| Kapselinhalt                    | 500 mg     |

#### Beispiel B

25 Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoffe pro 5 ml:

|                               | pro 100 ml Emulsion |
|-------------------------------|---------------------|
| Wirkstoffe                    | 1,2 g               |
| Neutralöl                     | q.s.                |
| Natriumcarboxymethylcellulose | 0,6 g               |
| 30 Polyoxyethylen-stearat     | q.s.                |
| Glycerin rein                 | 0,2 bis 2,0 g       |
| Geschmacksstoff               | q.s.                |

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| Wasser (entsalzt oder destilliert) | ad 100 ml |
|------------------------------------|-----------|

## Beispiel C

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoffe pro Suppositorium:

|                         |                   |
|-------------------------|-------------------|
| 5                       | pro Suppositorium |
| Wirkstoffe              | 40 mg             |
| Suppositoriengrundmasse | ad 2 g            |

## Beispiel D

10 Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoffe pro Tablette:

|                     |              |
|---------------------|--------------|
|                     | pro Tablette |
| Laktose             | 600 mg       |
| Maisstärke          | 300 mg       |
| lösliche Stärke     | 20 mg        |
| 15 Magnesiumstearat | 40 mg        |
|                     | <hr/>        |
|                     | 1000 mg      |

## Beispiel E

Dragee, enthaltend 50 mg Wirkstoffe pro Dragees:

|                        |            |
|------------------------|------------|
| 20                     | pro Dragee |
| Wirkstoffe             | 50 mg      |
| Maisstärke             | 100 mg     |
| Laktose                | 60 mg      |
| sec. Calciumphosphat   | 30 mg      |
| 25 lösliche Stärke     | 5 mg       |
| Magnesiumstearat       | 10 mg      |
| kolloidale Kieselsäure | 5 mg       |
|                        | <hr/>      |
|                        | 260 mg     |

## 30 Beispiel F

Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatinekapiteln eignen sich die folgenden  
Rezepturen:

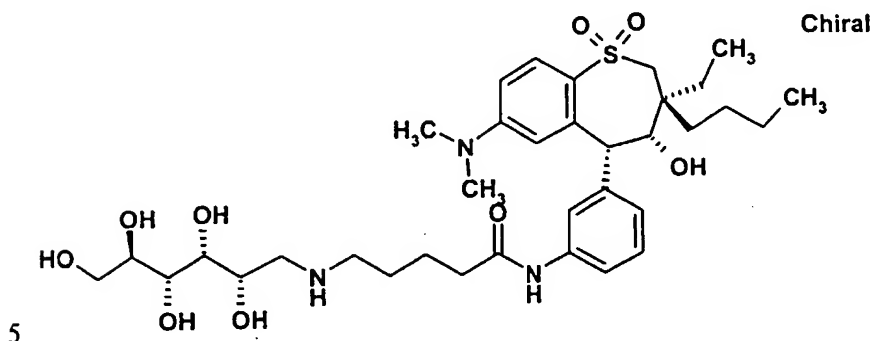
|      |             |        |
|------|-------------|--------|
| a)   | Wirkstoffe  | 100 mg |
|      | Maisstärke  | 300 mg |
|      |             | 400 mg |
| 5 b) | Wirkstoffe  | 140 mg |
|      | Milchzucker | 180 mg |
|      | Maisstärke  | 180 mg |
|      |             | 500 mg |

## Beispiel G

10 Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20 Tropfen):

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Wirkstoffe                | 10 g      |
| Benzoessäuremethylester   | 0,07 g    |
| Benzoessäureethylester    | 0,03 g    |
| 15 Ethanol 96 %ig         | 5 ml      |
| entmineralisiertes Wasser | ad 100 ml |

Die synergistische Wirkung der Kombinationen der Verbindungen der Formel I mit weiteren Wirkstoffen wurde im Tierversuch getestet. Dazu wurde aus der Gruppe der Verbindungen der Formel I, folgende Verbindung (V1) getestet:



Die biologische Prüfung der erfindungsgemäßen Kombinationspräparate erfolgte am Hamster.

10 Für den Versuch wurden männliche Syrische Hamster (*Mesocricetus auratus*) im Alter von 8 bis 10 Wochen verwendet. Die Tiere erhielten eine mit 0.1 % Cholesterin angereichertes Standardfutter (Fa Teklad 8604M). Eine zusätzliche Normalkontrolle Gruppe erhielt nur Standardfutter.

15 Die Prüfsubstanzen wurden an 10 aufeinander folgenden Tagen 1 mal täglich oral mit einer Schlundsonde behandelt, die Kontrollgruppe wurde mit dem Vehikel behandelt.

Am Versuchstag 5 und 6 wurde der Kot zur Gallensäure-Analyse gesammelt. Am Versuchstag 10 wurde den Tieren retroorbital Blut entnommen und die Lipidspiegel im Plasma bestimmt. Am Versuchstag 9 wurden den Tieren oral radioaktive Tracer Appliziert, zur Bestimmung der Cholesterin Absorption analog der von Zilversmith et al. beschriebenen Methode. Am Versuchstag 11 wurden die Tiere getötet, die Tiere Lebern wurden zur Cholesterin Analyse und zur Mikrosomen Präparation entnommen. In den Lebermikrosomen wurde ex vivo die Aktivität der 7  $\alpha$ -Hydroxylase bestimmt, nach eine modifizierten Methode von Hylemon et al.

25

**Einfluß von Ezetimibe in Kombination mit V1 auf die Cholesterolresorption**  
**Versuchsdauer: 10 Tage**

|   |        |   |      |
|---|--------|---|------|
| 1 | Teklad | Normal Ktr.                                   | n= 5 |
| 2 | Teklad | + 0,1% CH Cholesterol Ktr.                    | n= 5 |
| 3 | Teklad | + 0,1% CH 0,1mg/kg/d Ezetimibe (K0004513)     | n= 5 |
| 4 | Teklad | + 0,1% CH 0,1mg/kg/d V1                       | n= 5 |
| 5 | Teklad | + 0,1% CH 0,3mg/kg/d V1                       | n= 5 |
| 6 | Teklad | + 0,1% CH 1mg/kg/d V1                         | n= 5 |
| 7 | Teklad | + 0,1% CH 0,1mg/kg/d V1+ 0,1mg/kg/d Ezetimibe | n= 5 |
| 8 | Teklad | + 0,1% CH 0,3mg/kg/d V1+ 0,1mg/kg/d Ezetimibe | n= 5 |
| 9 | Teklad | + 0,1% CH 1mg/kg/d V1+ 0,1mg/kg/d Ezetimibe   | n= 5 |

K00 04513 als Stammlsg. (1mg/ml in ETOH) eingesetzt

Substanzen werden in 2% ETOH in 5% Enkonzentration gelöst.

Anschließend werden die Lösungen mit 0,4% Kartoffelstärke suspendiert.

Die Applikation erfolgt zwischen 7 - 8Uhr mit 10ml/kg

**Futter:** Teklad 8604M CH: 032201M

**Versuchstiere:** Männlich Syrische Hamster (*Mesocricetus auratus*) Fa. Harlan 100-120 g zu Adaptionsbeginn

**Meßparameter:**

Futterverbrauch

Tiergewicht (wöchentlich)

Lebergewicht

Safety-Parameter (CH; TG; ALAT/ASAT; AP; CK; HDL/LDL-CH)

Lebercholesterol (HPLC) = 1x500mg in ETOH/KOH

CYP7-Aktivität ( Lebermikrosomen als Gruppenpool je 0,5g - Präparation am Versuchstag)

Kotsammlung am Tag 5-7 für Gallensäurebestimmung

**Cholesterolsynthese:**

i.v. Applikation von  $^{14}\text{C}$ -Octanoat 10 $\mu\text{Ci}$ /100g Tier 1h vor Versuchsende

(Isofluran-Narkose)

Entnahme von 2x 500mg Leber in EtOH/KOH

Tabelle I:

| Gruppe | Futter/Präparat                                     | Plasma-Parameter      |       |            |                        | LDL<br>mmol/L |       |
|--------|---|-----------------------|-------|------------|------------------------|---------------|-------|
|        |   | Cholesterin<br>mmol/L | STABW | %          | Triglyceride<br>mmol/L |               | STABW |
| 1      | Normal Ktr.   | 2,84 ±0,09            | 81    | 2,01 ±0,23 | 124                    | 0,60          |       |
| 2      | Cholesterol Ktr.<br>+ 0,1% CH                       | 3,50 ±0,27            | 100   | 1,62 ±0,54 | 100                    | 1,12          |       |
| 3      | + 0,1% CH<br>0,1mg/kg/d Ezetimibe (K0004513)        | 3,44 ±0,64            | 98    | 1,63 ±0,36 | 100                    | 1,04          |       |
| 4      | + 0,1% CH<br>0,1mg/kg/d V1                          | 4,20 ±1,46            | 120   | 1,87 ±0,30 | 115                    | 1,06          |       |
| 5      | + 0,1% CH<br>0,3 mg/kg/d V1                         | 4,01 ±0,89            | 114   | 1,75 ±0,23 | 108                    | 1,18          |       |
| 6      | + 0,1% CH<br>1 mg/kg/d V1                           | 3,23 ±0,19            | 92    | 2,02 ±0,57 | 124                    | 0,92          |       |
| 7      | + 0,1% CH<br>0,1 mg/kg/d V1 + 0,1 mg/kg/d Ezetimibe | 3,62 ±0,18            | 103   | 2,08 ±0,12 | 128                    | 1,04          |       |
| 8      | + 0,1% CH<br>0,3 mg/kg/d V1 + 0,1 mg/kg/d Ezetimibe | 3,56 ±0,94            | 101   | 2,11 ±0,58 | 130                    | 0,99          |       |
| 9      | + 0,1% CH<br>1 mg/kg/d V1 + 0,1 mg/kg/d Ezetimibe   | 2,82 ±0,05            | 81    | 1,84 ±0,23 | 113                    | 0,76          |       |



### Cholesterolesorption

p.o. Applikation von 2µCi <sup>3</sup>H-Sitosterol/1µCi <sup>14</sup>C-Cholesterol in 0,5ml 1:1

Tricaprin:Tricaprylin

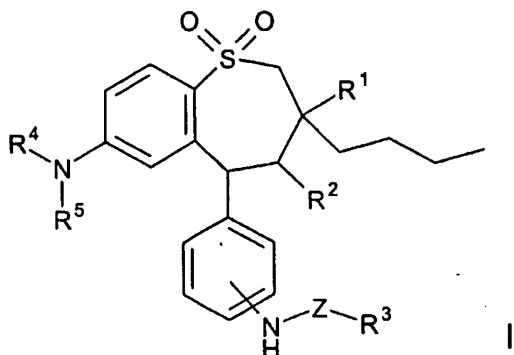
Kotsammlung von Tag 8 - 10

Der Kot wird anschließend getrocknet und zur Isotopenbestimmung im Oximat (Packard) verbrannt

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ezetimibe einen synergistischen Effekt auf die  
5 Plasmaparameter zeigen.

## Patentansprüche:

1. Stoffgemisch enthaltend Verbindungen der Formel I,



5 worin bedeuten

- $R^1$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- $R^2$  H, OH,  $NH_2$ ,  $NH-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ ;
- 10  $R^3$  Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;
- 15 Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest, Tetraaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest oder Tetraaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;
- 20  $R^4$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- $R^5$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- $Z$   $-(C=O)_n-C_0-C_{16}\text{-Alkyl-}$ ,  $-(C=O)_n-C_0-C_{16}\text{-Alkyl-NH-}$ ,  
 25  $-(C=O)_n-C_0-C_{16}\text{-Alkyl-O-}$ ,  $-(C=O)_n-C_1-C_{16}\text{-Alkyl-(C=O)}_m$ , eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

5 deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder physiologisch funktionelle Derivate sowie weitere Wirkstoffe.

2. Stoffgemisch gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I bedeuten

10

R<sup>1</sup> Ethyl, Propyl, Butyl;

R<sup>2</sup> H, OH, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

15 R<sup>3</sup>

Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;  
Aminosäurerest, Diaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest oder Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch  
20 eine Aminosäure-Schutzgruppe;

R<sup>4</sup> Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R<sup>5</sup> Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

25

Z -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-NH-,  
-(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-O-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-(C=O)<sub>m</sub>, eine kovalente  
Bindung;

30 n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

3. Stoffgemisch, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I bedeutet

5

R<sup>1</sup> Ethyl;

R<sup>2</sup> OH;

10 R<sup>3</sup> Zuckerrest, wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;  
Diaminosäurerest wobei der Diaminosäurerest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

15 R<sup>4</sup> Methyl;

R<sup>5</sup> Methyl;

Z -(C=O)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, eine kovalente Bindung;

20

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

4. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere

25 Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase  
30 Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoen, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione,  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-

abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-  
5 Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -  
10 Agonisten oder Amphetamine enthält.

5. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.

15

6. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als den Lipidstoffwechsel normalisierenden weiteren Wirkstoff Verbindungen aus der Gruppe der Statine, Glitazone, PPAR alpha Agonisten, Cholestyramin, Cholestipol, Cholesolvam, Adsorber-Harze, Fibrate, Gemfibrozil,  
20 Cholesterin Resorptionsinhibitoren, Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, LDL-Rezeptor Inducer, Lipase-Inhibitoren, Orlistat enthält.

7. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch  
25 gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff Cholesterinresorptionsinhibitor enthält.

8. Stoffgemisch, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside enthält.

30 9. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff Caromax® enthält.

10. Verwendung des Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1

bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen oder Metabolischem Syndrom.

11. Verwendung des Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1  
5 bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie.

12. Verwendung des Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1  
bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von  
10 arteriosklerotischer Erscheinungen.

13. Verfahren zur Verabreichung von Verbindungen der Formel I gemäß einem  
oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren  
Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I sowie der  
15 mindestens eine weitere Wirkstoff zeitnah, bevorzugt innerhalb von 10 Minuten  
verabreicht werden.

14. Verfahren zur Verabreichung von Verbindungen der Formel I gemäß einem  
oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren  
20 Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von  
Lipidstoffwechselstörungen, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der  
Formel I sowie der mindestens eine weitere Wirkstoff zeitnah, bevorzugt innerhalb von  
10 Minuten verabreicht werden.

25 15. Verfahren zur Herstellung eines Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren  
der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe mit einem  
pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt werden und diese Mischung in eine für  
die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

PCT/EP 02/08908

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
|------------|--|-----------------------|

1-15

1-15

1-15

—/—

☒ Patent family members are listed in annex.

\*T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'g' document member of the same patent family

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |

| State   | Year | Rate |
|---------|------|------|
| Alabama | 1990 | 10.0 |
| Alabama | 1991 | 10.0 |
| Alabama | 1992 | 10.0 |
| Alabama | 1993 | 10.0 |
| Alabama | 1994 | 10.0 |
| Alabama | 1995 | 10.0 |
| Alabama | 1996 | 10.0 |
| Alabama | 1997 | 10.0 |
| Alabama | 1998 | 10.0 |
| Alabama | 1999 | 10.0 |
| Alabama | 2000 | 10.0 |
| Alabama | 2001 | 10.0 |
| Alabama | 2002 | 10.0 |
| Alabama | 2003 | 10.0 |
| Alabama | 2004 | 10.0 |
| Alabama | 2005 | 10.0 |
| Alabama | 2006 | 10.0 |
| Alabama | 2007 | 10.0 |
| Alabama | 2008 | 10.0 |
| Alabama | 2009 | 10.0 |
| Alabama | 2010 | 10.0 |
| Alabama | 2011 | 10.0 |
| Alabama | 2012 | 10.0 |
| Alabama | 2013 | 10.0 |
| Alabama | 2014 | 10.0 |
| Alabama | 2015 | 10.0 |
| Alabama | 2016 | 10.0 |
| Alabama | 2017 | 10.0 |
| Alabama | 2018 | 10.0 |
| Alabama | 2019 | 10.0 |
| Alabama | 2020 | 10.0 |
| Alabama | 2021 | 10.0 |
| Alabama | 2022 | 10.0 |
| Alabama | 2023 | 10.0 |
| Alabama | 2024 | 10.0 |
| Alabama | 2025 | 10.0 |
| Alabama | 2026 | 10.0 |
| Alabama | 2027 | 10.0 |
| Alabama | 2028 | 10.0 |
| Alabama | 2029 | 10.0 |
| Alabama | 2030 | 10.0 |
| Alabama | 2031 | 10.0 |
| Alabama | 2032 | 10.0 |
| Alabama | 2033 | 10.0 |
| Alabama | 2034 | 10.0 |
| Alabama | 2035 | 10.0 |
| Alabama | 2036 | 10.0 |
| Alabama | 2037 | 10.0 |
| Alabama | 2038 | 10.0 |
| Alabama | 2039 | 10.0 |
| Alabama | 2040 | 10.0 |
| Alabama | 2041 | 10.0 |
| Alabama | 2042 | 10.0 |
| Alabama | 2043 | 10.0 |
| Alabama | 2044 | 10.0 |
| Alabama | 2045 | 10.0 |
| Alabama | 2046 | 10.0 |
| Alabama | 2047 | 10.0 |
| Alabama | 2048 | 10.0 |
| Alabama | 2049 | 10.0 |
| Alabama | 2050 | 10.0 |
| Alabama | 2051 | 10.0 |
| Alabama | 2052 | 10.0 |
| Alabama | 2053 | 10.0 |
| Alabama | 2054 | 10.0 |
| Alabama | 2055 | 10.0 |
| Alabama | 2056 | 10.0 |
| Alabama | 2057 | 10.0 |
| Alabama | 2058 | 10.0 |
| Alabama | 2059 | 10.0 |
| Alabama | 2060 | 10.0 |
| Alabama | 2061 | 10.0 |
| Alabama | 2062 | 10.0 |
| Alabama | 2063 | 10.0 |
| Alabama | 2064 | 10.0 |
| Alabama | 2065 | 10.0 |
| Alabama | 2066 | 10.0 |
| Alabama | 2067 | 10.0 |
| Alabama | 2068 | 10.0 |
| Alabama | 2069 | 10.0 |
| Alabama | 2070 | 10.0 |
| Alabama | 2071 | 10.0 |
| Alabama | 2072 | 10.0 |
| Alabama | 2073 | 10.0 |
| Alabama | 2074 | 10.0 |
| Alabama | 2075 | 10.0 |
| Alabama | 2076 | 10.0 |
| Alabama | 2077 | 10.0 |
| Alabama | 2078 | 10.0 |
| Alabama | 2079 | 10.0 |
| Alabama | 2080 | 10.0 |
| Alabama | 2081 | 10.0 |
| Alabama | 2082 | 10.0 |
| Alabama | 2083 | 10.0 |
| Alabama | 2084 | 10.0 |
| Alabama | 2085 | 10.0 |
| Alabama | 2086 | 10.0 |
| Alabama | 2087 | 10.0 |
| Alabama | 2088 | 10.0 |
| Alabama | 2089 | 10.0 |
| Alabama | 2090 | 10.0 |
| Alabama | 2091 | 10.0 |
| Alabama | 2092 | 10.0 |
| Alabama | 2093 | 10.0 |
| Alabama | 2094 | 10.0 |
| Alabama | 2095 | 10.0 |
| Alabama | 2096 | 10.0 |
| Alabama | 2097 | 10.0 |
| Alabama | 2098 | 10.0 |
| Alabama | 2099 | 10.0 |
| Alabama | 2100 | 10.0 |
| Alabama | 2101 | 10.0 |
| Alabama | 2102 | 10.0 |
| Alabama | 2103 | 10.0 |
| Alabama | 2104 | 10.0 |
| Alabama | 2105 | 10.0 |
| Alabama | 2106 | 10.0 |
| Alabama | 2107 | 10.0 |
| Alabama | 2108 | 10.0 |
| Alabama |      |      |

06/12/2002

Authorized officer

Steendijk, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/08908

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| Y          | WO 00 38725 A (REITZ DAVID B ;SEARLE & CO<br>(US); LAPPE RODNEY W (US); SCHUH JOSEPH)<br>6 July 2000 (2000-07-06)<br>page 18-21; claims<br>--- | 1-15                  |
| P,Y        | WO 02 50068 A (AVENTIS PHARMA GMBH)<br>27 June 2002 (2002-06-27)<br>claim 1<br>-----   | 1-15                  |



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

— information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08908

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 6221897                                | B1 | 24-04-2001          | DE 19825804 A1             | 16-12-1999          |
|   |    |                     | US 2002045583 A1           | 18-04-2002          |
|   |    |                     | AT 227715 T                | 15-11-2002          |
|   |    |                     | AU 753275 B2               | 10-10-2002          |
|   |    |                     | AU 4501999 A               | 30-12-1999          |
|   |    |                     | AU 752633 B2               | 26-09-2002          |
|   |    |                     | AU 4503199 A               | 30-12-1999          |
|   |    |                     | BR 9912188 A               | 10-04-2001          |
|   |    |                     | CA 2334773 A1              | 16-12-1999          |
|   |    |                     | CA 2334775 A1              | 16-12-1999          |
|   |    |                     | CN 1305469 T               | 25-07-2001          |
|   |    |                     | CN 1305487 T               | 25-07-2001          |
|   |    |                     | WO 9964410 A1              | 16-12-1999          |
|   |    |                     | WO 9964409 A2              | 16-12-1999          |
|   |    |                     | EP 1086092 A1              | 28-03-2001          |
|   |    |                     | EP 1086113 A2              | 28-03-2001          |
|   |    |                     | HU 0102256 A2              | 28-12-2001          |
|   |    |                     | HU 0102554 A2              | 28-10-2001          |
|   |    |                     | JP 2002517490 T            | 18-06-2002          |
|   |    |                     | JP 2002517491 T            | 18-06-2002          |
|   |    |                     | NO 20006251 A              | 07-02-2001          |
|   |    |                     | NZ 508681 A                | 28-06-2002          |
|   |    |                     | PL 344827 A1               | 19-11-2001          |
|   |    |                     | PL 345901 A1               | 14-01-2002          |
|   |    |                     | TR 200003632 T2            | 20-04-2001          |
|   |    |                     | TR 200003634 T2            | 21-06-2001          |
|   |    |                     | US 6387944 B1              | 14-05-2002          |
|   |    |                     | AU 723123 B2               | 17-08-2000          |
|   |    |                     | AU 2326697 A               | 01-10-1997          |
|   |    |                     | BR 9708042 A               | 27-07-1999          |
|   |    |                     | CA 2248586 A1              | 18-09-1997          |
|   |    |                     | CN 1221414 A               | 30-06-1999          |
|   |    |                     | EP 0888333 A1              | 07-01-1999          |
|   |    |                     | HU 9903047 A2              | 28-05-2001          |
|   |    |                     | JP 2001526627 T            | 18-12-2001          |
|   |    |                     | NO 984146 A                | 30-10-1998          |
|   |    |                     | NZ 331813 A                | 30-03-2001          |
|   |    |                     | US 6268392 B1              | 31-07-2001          |
|   |    |                     | WO 9733882 A1              | 18-09-1997          |
|   |    |                     | US 5994391 A               | 30-11-1999          |
|   |    |                     | US 6107494 A               | 22-08-2000          |
|   |    |                     | US 6262277 B1              | 17-07-2001          |
|   |    |                     | US 6420417 B1              | 16-07-2002          |
|   |    |                     | US 2002013476 A1           | 31-01-2002          |
| <hr/>                                     |    |                     |                            |                     |
| WO 9964409                                | A  | 16-12-1999          | DE 19825804 A1             | 16-12-1999          |
|   |    |                     | AT 227715 T                | 15-11-2002          |
|   |    |                     | AU 753275 B2               | 10-10-2002          |
|   |    |                     | AU 4501999 A               | 30-12-1999          |
|   |    |                     | AU 752633 B2               | 26-09-2002          |
|   |    |                     | AU 4503199 A               | 30-12-1999          |
|   |    |                     | BR 9912188 A               | 10-04-2001          |
|   |    |                     | CA 2334773 A1              | 16-12-1999          |
|   |    |                     | CA 2334775 A1              | 16-12-1999          |
|   |    |                     | CN 1305469 T               | 25-07-2001          |
|   |    |                     | CN 1305487 T               | 25-07-2001          |
|   |    |                     | WO 9964410 A1              | 16-12-1999          |
|   |    |                     | WO 9964409 A2              | 16-12-1999          |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08908

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9964409                                | A |                     | EP 1086092 A1              | 28-03-2001          |
|   |   |                     | EP 1086113 A2              | 28-03-2001          |
|   |   |                     | HU 0102256 A2              | 28-12-2001          |
|   |   |                     | HU 0102554 A2              | 28-10-2001          |
|   |   |                     | JP 2002517490 T            | 18-06-2002          |
|   |   |                     | JP 2002517491 T            | 18-06-2002          |
|   |   |                     | NO 20006251 A              | 07-02-2001          |
|   |   |                     | NZ 508681 A                | 28-06-2002          |
|   |   |                     | PL 344827 A1               | 19-11-2001          |
|   |   |                     | PL 345901 A1               | 14-01-2002          |
|   |   |                     | TR 200003632 T2            | 20-04-2001          |
|   |   |                     | TR 200003634 T2            | 21-06-2001          |
|   |   |                     | US 6221897 B1              | 24-04-2001          |
|   |   |                     | US 6387944 B1              | 14-05-2002          |
|   |   |                     | US 2002045583 A1           | 18-04-2002          |
| WO 9964410                                | A | 16-12-1999          | DE 19825804 A1             | 16-12-1999          |
|   |   |                     | AT 227715 T                | 15-11-2002          |
|   |   |                     | AU 753275 B2               | 10-10-2002          |
|   |   |                     | AU 4501999 A               | 30-12-1999          |
|   |   |                     | AU 752633 B2               | 26-09-2002          |
|   |   |                     | AU 4503199 A               | 30-12-1999          |
|   |   |                     | BR 9912188 A               | 10-04-2001          |
|   |   |                     | CA 2334773 A1              | 16-12-1999          |
|   |   |                     | CA 2334775 A1              | 16-12-1999          |
|   |   |                     | CN 1305469 T               | 25-07-2001          |
|   |   |                     | CN 1305487 T               | 25-07-2001          |
|   |   |                     | WO 9964410 A1              | 16-12-1999          |
|   |   |                     | WO 9964409 A2              | 16-12-1999          |
|   |   |                     | EP 1086092 A1              | 28-03-2001          |
|   |   |                     | EP 1086113 A2              | 28-03-2001          |
|   |   |                     | HU 0102256 A2              | 28-12-2001          |
|   |   |                     | HU 0102554 A2              | 28-10-2001          |
|   |   |                     | JP 2002517490 T            | 18-06-2002          |
|   |   |                     | JP 2002517491 T            | 18-06-2002          |
|   |   |                     | NO 20006251 A              | 07-02-2001          |
|   |   |                     | NZ 508681 A                | 28-06-2002          |
|   |   |                     | PL 344827 A1               | 19-11-2001          |
|   |   |                     | PL 345901 A1               | 14-01-2002          |
|   |   |                     | TR 200003632 T2            | 20-04-2001          |
|   |   |                     | TR 200003634 T2            | 21-06-2001          |
|   |   |                     | US 6221897 B1              | 24-04-2001          |
|   |   |                     | US 6387944 B1              | 14-05-2002          |
|   |   |                     | US 2002045583 A1           | 18-04-2002          |
| WO 0038725                                | A | 06-07-2000          | AT 226448 T                | 15-11-2002          |
|   |   |                     | AU 2157400 A               | 31-07-2000          |
|   |   |                     | AU 2157500 A               | 31-07-2000          |
|   |   |                     | AU 2157600 A               | 31-07-2000          |
|   |   |                     | AU 2157700 A               | 31-07-2000          |
|   |   |                     | AU 2157800 A               | 31-07-2000          |
|   |   |                     | AU 2157900 A               | 31-07-2000          |
|   |   |                     | AU 2348000 A               | 31-07-2000          |
|   |   |                     | AU 2348100 A               | 31-07-2000          |
|   |   |                     | AU 3103800 A               | 31-07-2000          |
|   |   |                     | BR 9916484 A               | 22-01-2002          |
|   |   |                     | BR 9916485 A               | 15-01-2002          |
|   |   |                     | BR 9916486 A               | 05-02-2002          |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08908

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0038725                                | A                   | BR 9916564 A               | 29-01-2002          |
|   |                     | BR 9916565 A               | 29-01-2002          |
|   |                     | BR 9916567 A               | 11-12-2001          |
|   |                     | CN 1338944 T               | 06-03-2002          |
|   |                     | CN 1338945 T               | 06-03-2002          |
|   |                     | CN 1342089 T               | 27-03-2002          |
|   |                     | CN 1342090 T               | 27-03-2002          |
|   |                     | CN 1342091 T               | 27-03-2002          |
|   |                     | CN 1338946 T               | 06-03-2002          |
|   |                     | CZ 20012340 A3             | 14-11-2001          |
|   |                     | CZ 20012341 A3             | 12-12-2001          |
|   |                     | CZ 20012342 A3             | 12-12-2001          |
|   |                     | CZ 20012343 A3             | 12-12-2001          |
|   |                     | CZ 20012344 A3             | 16-01-2002          |
|   |                     | CZ 20012345 A3             | 12-12-2001          |
|   |                     | EP 1140184 A1              | 10-10-2001          |
|   |                     | EP 1140185 A1              | 10-10-2001          |
|   |                     | EP 1140186 A1              | 10-10-2001          |
|   |                     | EP 1140187 A1              | 10-10-2001          |
|   |                     | EP 1140188 A1              | 10-10-2001          |
|   |                     | EP 1140189 A1              | 10-10-2001          |
|   |                     | EP 1140190 A1              | 10-10-2001          |
|   |                     | EP 1140191 A1              | 10-10-2001          |
|   |                     | HU 0104593 A2              | 28-03-2002          |
|   |                     | HU 0104655 A2              | 29-04-2002          |
|   |                     | HU 0104745 A2              | 29-04-2002          |
|   |                     | HU 0104793 A2              | 29-06-2002          |
|   |                     | HU 0201972 A2              | 28-10-2002          |
|   |                     | JP 2002533408 T            | 08-10-2002          |
|   |                     | JP 2002533409 T            | 08-10-2002          |
| WO 0250068                                | A                   | 27-06-2002                 |                     |
|   |                     | DE 10064402 A1             | 27-06-2002          |
|   |                     | AU 1917302 A               | 01-07-2002          |
|   |                     | AU 3168802 A               | 01-07-2002          |
|   |                     | WO 0250068 A1              | 27-06-2002          |
|   |                     | WO 0250060 A1              | 27-06-2002          |
|   |                     | US 2002128252 A1           | 12-09-2002          |
|   |                     | US 2002128253 A1           | 12-09-2002          |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ☐ nationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08908

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/55 A61K31/395 A61P3/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X,Y        | US 6 221 897 B1 (ENHSEN ALFONS ET AL)<br>24. April 2001 (2001-04-24)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Spalte 1<br>Spalte 3, Zeile 15-18<br>---                       | 1-15               |
| X,Y        | WO 99 64409 A (ENHSEN ALFONS ;FRICK<br>WENDELIN (DE); GLOMBIK HEINER (DE); HEUER<br>HUB) 16. Dezember 1999 (1999-12-16)<br>Anspruch 1<br>Seite 6, Zeile 7,8<br>--- | 1-15               |
| X,Y        | WO 99 64410 A (ENHSEN ALFONS ;FRICK<br>WENDELIN (DE); GLOMBIK HEINER (DE); HEUER<br>HUB) 16. Dezember 1999 (1999-12-16)<br>Anspruch 1<br>Seite 6, Zeile 4,5<br>--- | 1-15               |
|            | ---  |                    |
|            | -/--   |                    |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. November 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/12/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Steendijk, M

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In tionales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08908

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y          | WO 00 38725 A (REITZ DAVID B ;SEARLE & CO<br>(US); LAPPE RODNEY W (US); SCHUH JOSEPH)<br>6. Juli 2000 (2000-07-06)<br>Seite 18-21; Ansprüche<br>----- | 1-15               |
| P,Y        | WO 02 50068 A (AVENTIS PHARMA GMBH)<br>27. Juni 2002 (2002-06-27)<br>Anspruch 1<br>-----  | 1-15               |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08908

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |    | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|----|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 6221897   | B1 | 24-04-2001                    | DE 19825804 A1                    | 16-12-1999                    |
|  |    |                               | US 2002045583 A1                  | 18-04-2002                    |
|  |    |                               | AT 227715 T                       | 15-11-2002                    |
|  |    |                               | AU 753275 B2                      | 10-10-2002                    |
|  |    |                               | AU 4501999 A                      | 30-12-1999                    |
|  |    |                               | AU 752633 B2                      | 26-09-2002                    |
|  |    |                               | AU 4503199 A                      | 30-12-1999                    |
|  |    |                               | BR 9912188 A                      | 10-04-2001                    |
|  |    |                               | CA 2334773 A1                     | 16-12-1999                    |
|  |    |                               | CA 2334775 A1                     | 16-12-1999                    |
|  |    |                               | CN 1305469 T                      | 25-07-2001                    |
|  |    |                               | CN 1305487 T                      | 25-07-2001                    |
|  |    |                               | WO 9964410 A1                     | 16-12-1999                    |
|  |    |                               | WO 9964409 A2                     | 16-12-1999                    |
|  |    |                               | EP 1086092 A1                     | 28-03-2001                    |
|  |    |                               | EP 1086113 A2                     | 28-03-2001                    |
|  |    |                               | HU 0102256 A2                     | 28-12-2001                    |
|  |    |                               | HU 0102554 A2                     | 28-10-2001                    |
|  |    |                               | JP 2002517490 T                   | 18-06-2002                    |
|  |    |                               | JP 2002517491 T                   | 18-06-2002                    |
|  |    |                               | NO 20006251 A                     | 07-02-2001                    |
|  |    |                               | NZ 508681 A                       | 28-06-2002                    |
|  |    |                               | PL 344827 A1                      | 19-11-2001                    |
|  |    |                               | PL 345901 A1                      | 14-01-2002                    |
|  |    |                               | TR 200003632 T2                   | 20-04-2001                    |
|  |    |                               | TR 200003634 T2                   | 21-06-2001                    |
|  |    |                               | US 6387944 B1                     | 14-05-2002                    |
|  |    |                               | AU 723123 B2                      | 17-08-2000                    |
|  |    |                               | AU 2326697 A                      | 01-10-1997                    |
|  |    |                               | BR 9708042 A                      | 27-07-1999                    |
|  |    |                               | CA 2248586 A1                     | 18-09-1997                    |
|  |    |                               | CN 1221414 A                      | 30-06-1999                    |
|  |    |                               | EP 0888333 A1                     | 07-01-1999                    |
|  |    |                               | HU 9903047 A2                     | 28-05-2001                    |
|  |    |                               | JP 2001526627 T                   | 18-12-2001                    |
|  |    |                               | NO 984146 A                       | 30-10-1998                    |
|  |    |                               | NZ 331813 A                       | 30-03-2001                    |
|  |    |                               | US 6268392 B1                     | 31-07-2001                    |
|  |    |                               | WO 9733882 A1                     | 18-09-1997                    |
|  |    |                               | US 5994391 A                      | 30-11-1999                    |
|  |    |                               | US 6107494 A                      | 22-08-2000                    |
|  |    |                               | US 6262277 B1                     | 17-07-2001                    |
|  |    |                               | US 6420417 B1                     | 16-07-2002                    |
|  |    |                               | US 2002013476 A1                  | 31-01-2002                    |
| WO 9964409   | A  | 16-12-1999                    | DE 19825804 A1                    | 16-12-1999                    |
|  |    |                               | AT 227715 T                       | 15-11-2002                    |
|  |    |                               | AU 753275 B2                      | 10-10-2002                    |
|  |    |                               | AU 4501999 A                      | 30-12-1999                    |
|  |    |                               | AU 752633 B2                      | 26-09-2002                    |
|  |    |                               | AU 4503199 A                      | 30-12-1999                    |
|  |    |                               | BR 9912188 A                      | 10-04-2001                    |
|  |    |                               | CA 2334773 A1                     | 16-12-1999                    |
|  |    |                               | CA 2334775 A1                     | 16-12-1999                    |
|  |    |                               | CN 1305469 T                      | 25-07-2001                    |
|  |    |                               | CN 1305487 T                      | 25-07-2001                    |
|  |    |                               | WO 9964410 A1                     | 16-12-1999                    |
|  |    |                               | WO 9964409 A2                     | 16-12-1999                    |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08908

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9964409   | A |                               | EP 1086092 A1                     | 28-03-2001                    |
|  |   |                               | EP 1086113 A2                     | 28-03-2001                    |
|  |   |                               | HU 0102256 A2                     | 28-12-2001                    |
|  |   |                               | HU 0102554 A2                     | 28-10-2001                    |
|  |   |                               | JP 2002517490 T                   | 18-06-2002                    |
|  |   |                               | JP 2002517491 T                   | 18-06-2002                    |
|  |   |                               | NO 20006251 A                     | 07-02-2001                    |
|  |   |                               | NZ 508681 A                       | 28-06-2002                    |
|  |   |                               | PL 344827 A1                      | 19-11-2001                    |
|  |   |                               | PL 345901 A1                      | 14-01-2002                    |
|  |   |                               | TR 200003632 T2                   | 20-04-2001                    |
|  |   |                               | TR 200003634 T2                   | 21-06-2001                    |
|  |   |                               | US 6221897 B1                     | 24-04-2001                    |
|  |   |                               | US 6387944 B1                     | 14-05-2002                    |
|  |   |                               | US 2002045583 A1                  | 18-04-2002                    |
| WO 9964410   | A | 16-12-1999                    | DE 19825804 A1                    | 16-12-1999                    |
|  |   |                               | AT 227715 T                       | 15-11-2002                    |
|  |   |                               | AU 753275 B2                      | 10-10-2002                    |
|  |   |                               | AU 4501999 A                      | 30-12-1999                    |
|  |   |                               | AU 752633 B2                      | 26-09-2002                    |
|  |   |                               | AU 4503199 A                      | 30-12-1999                    |
|  |   |                               | BR 9912188 A                      | 10-04-2001                    |
|  |   |                               | CA 2334773 A1                     | 16-12-1999                    |
|  |   |                               | CA 2334775 A1                     | 16-12-1999                    |
|  |   |                               | CN 1305469 T                      | 25-07-2001                    |
|  |   |                               | CN 1305487 T                      | 25-07-2001                    |
|  |   |                               | WO 9964410 A1                     | 16-12-1999                    |
|  |   |                               | WO 9964409 A2                     | 16-12-1999                    |
|  |   |                               | EP 1086092 A1                     | 28-03-2001                    |
|  |   |                               | EP 1086113 A2                     | 28-03-2001                    |
|  |   |                               | HU 0102256 A2                     | 28-12-2001                    |
|  |   |                               | HU 0102554 A2                     | 28-10-2001                    |
|  |   |                               | JP 2002517490 T                   | 18-06-2002                    |
|  |   |                               | JP 2002517491 T                   | 18-06-2002                    |
|  |   |                               | NO 20006251 A                     | 07-02-2001                    |
|  |   |                               | NZ 508681 A                       | 28-06-2002                    |
|  |   |                               | PL 344827 A1                      | 19-11-2001                    |
|  |   |                               | PL 345901 A1                      | 14-01-2002                    |
|  |   |                               | TR 200003632 T2                   | 20-04-2001                    |
|  |   |                               | TR 200003634 T2                   | 21-06-2001                    |
|  |   |                               | US 6221897 B1                     | 24-04-2001                    |
|  |   |                               | US 6387944 B1                     | 14-05-2002                    |
|  |   |                               | US 2002045583 A1                  | 18-04-2002                    |
| WO 0038725   | A | 06-07-2000                    | AT 226448 T                       | 15-11-2002                    |
|  |   |                               | AU 2157400 A                      | 31-07-2000                    |
|  |   |                               | AU 2157500 A                      | 31-07-2000                    |
|  |   |                               | AU 2157600 A                      | 31-07-2000                    |
|  |   |                               | AU 2157700 A                      | 31-07-2000                    |
|  |   |                               | AU 2157800 A                      | 31-07-2000                    |
|  |   |                               | AU 2157900 A                      | 31-07-2000                    |
|  |   |                               | AU 2348000 A                      | 31-07-2000                    |
|  |   |                               | AU 2348100 A                      | 31-07-2000                    |
|  |   |                               | AU 3103800 A                      | 31-07-2000                    |
|  |   |                               | BR 9916484 A                      | 22-01-2002                    |
|  |   |                               | BR 9916485 A                      | 15-01-2002                    |
|  |   |                               | BR 9916486 A                      | 05-02-2002                    |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08908

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |            |                |            |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------------|----------------|------------|
| WO 0038725   | A                             | BR 9916564 A                      | 29-01-2002                    |            |                |            |
|  |                               | BR 9916565 A                      | 29-01-2002                    |            |                |            |
|  |                               | BR 9916567 A                      | 11-12-2001                    |            |                |            |
|  |                               | CN 1338944 T                      | 06-03-2002                    |            |                |            |
|  |                               | CN 1338945 T                      | 06-03-2002                    |            |                |            |
|  |                               | CN 1342089 T                      | 27-03-2002                    |            |                |            |
|  |                               | CN 1342090 T                      | 27-03-2002                    |            |                |            |
|  |                               | CN 1342091 T                      | 27-03-2002                    |            |                |            |
|  |                               | CN 1338946 T                      | 06-03-2002                    |            |                |            |
|  |                               | CZ 20012340 A3                    | 14-11-2001                    |            |                |            |
|  |                               | CZ 20012341 A3                    | 12-12-2001                    |            |                |            |
|  |                               | CZ 20012342 A3                    | 12-12-2001                    |            |                |            |
|  |                               | CZ 20012343 A3                    | 12-12-2001                    |            |                |            |
|  |                               | CZ 20012344 A3                    | 16-01-2002                    |            |                |            |
|  |                               | CZ 20012345 A3                    | 12-12-2001                    |            |                |            |
|  |                               | EP 1140184 A1                     | 10-10-2001                    |            |                |            |
|  |                               | EP 1140185 A1                     | 10-10-2001                    |            |                |            |
|  |                               | EP 1140186 A1                     | 10-10-2001                    |            |                |            |
|  |                               | EP 1140187 A1                     | 10-10-2001                    |            |                |            |
|  |                               | EP 1140188 A1                     | 10-10-2001                    |            |                |            |
|  |                               | EP 1140189 A1                     | 10-10-2001                    |            |                |            |
|  |                               | EP 1140190 A1                     | 10-10-2001                    |            |                |            |
|  |                               | EP 1140191 A1                     | 10-10-2001                    |            |                |            |
|  |                               | HU 0104593 A2                     | 28-03-2002                    |            |                |            |
|  |                               | HU 0104655 A2                     | 29-04-2002                    |            |                |            |
|  |                               | HU 0104745 A2                     | 29-04-2002                    |            |                |            |
|  |                               | HU 0104793 A2                     | 29-06-2002                    |            |                |            |
|  |                               | HU 0201972 A2                     | 28-10-2002                    |            |                |            |
|  |                               | JP 2002533408 T                   | 08-10-2002                    |            |                |            |
|  |                               | JP 2002533409 T                   | 08-10-2002                    |            |                |            |
|  |                               | WO 0250068                        | A                             | 27-06-2002 | DE 10064402 A1 | 27-06-2002 |
|  |                               |                                   |                               |            | AU 1917302 A   | 01-07-2002 |
|  |                               |                                   |                               |            | AU 3168802 A   | 01-07-2002 |
| WO 0250068 A1                                      | 27-06-2002                    |                                   |                               |            |                |            |
| WO 0250060 A1                                      | 27-06-2002                    |                                   |                               |            |                |            |
| US 2002128252 A1                                   | 12-09-2002                    |                                   |                               |            |                |            |
| US 2002128253 A1                                   | 12-09-2002                    |                                   |                               |            |                |            |